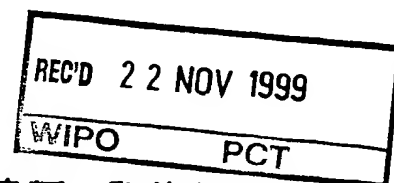


3899/563

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

PCT/JP99/05463
09/806761
05.10.99



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1998年10月 7日

出願番号

Application Number:

平成10年特許願第285410号

出願人

Applicant(s):

協和醗酵工業株式会社

**PRIORITY
DOCUMENT**

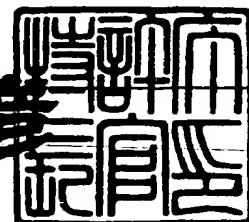
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年11月 5日

特許庁長官

Commissioner,
Patent Office

近藤隆彦



出証番号 出証特平11-3075823

【書類名】 特許願
【整理番号】 H10-1554K5
【提出日】 平成10年10月 7日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 47/00
【発明の名称】 錠剤、及び錠剤の製造方法
【請求項の数】 6
【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式
会社富士工場内

【氏名】 渡邊 靖

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式
会社富士工場内

【氏名】 森本 清

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式
会社富士工場内

【氏名】 岩瀬 雄司

【特許出願人】

【識別番号】 000001029

【氏名又は名称】 協和醗酵工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100087664

【弁理士】

【氏名又は名称】 中井 宏行

【電話番号】 0797-81-3240

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 015532

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 不要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 錠剤、及び錠剤の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 滑沢剤と接触すると影響を受ける薬物を含む錠剤であって、
前記錠剤の内部に、滑沢剤を含まず、
前記錠剤の内部構造が、薬物と、賦形剤との混合物が圧縮されたもので構成されており、且つ、
錠剤の表面に、滑沢剤が存在する、錠剤。

【請求項 2】 前記滑沢剤と接触すると影響を受ける薬物が、官能基を有する化学物質である、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 3】 前記滑沢剤と接触すると影響を受ける薬物が、アスコルビン酸、アセチルサリチル酸のいずれかであることを特徴とする、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 4】 前記混合物を構成する、
薬物が薬物顆粒であり、
賦形剤が賦形剤顆粒であり、且つ、
前記薬物顆粒の粒径と、前記賦形剤顆粒の粒径とが近似している、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 5】 滑沢剤と接触すると影響を受ける薬物と、賦形剤とを混合して、混合物を製造する工程と、
正圧の空気脈動波に、滑沢剤粉末を混和して、分散させる分散工程と、
前記正圧の空気脈動波に分散された滑沢剤粉末を、打錠機の、上杵の下面、下杵の上面及び臼の周側面に吹き付けて、前記上杵の下面と、前記下杵の上面と、前記臼の周側面に塗布する工程と、
前記表面に滑沢剤が塗布された杵及び臼を用いて、前記混合物を圧縮成形する工程とを備える、錠剤の製造方法。

【請求項 6】 前記正圧の空気脈動波気流中に分散された滑沢剤粉末を、打錠機の、下杵、上杵及び臼に吹き付けて、前記上杵の下面と、前記下杵の上面と、前記臼の周側面とに塗布する塗布工程が、

前記臼内に所定の位置まで挿入された下杵の上面に、前記正圧の空気脈動波気流中に分散された滑沢剤粉末を、概ね垂直方向から、一気に、吹き付ける工程と、

前記上杵の下面の周辺に、前記上杵の下面に対して、概ね垂直方向に、上方に向かう気流を発生させ、

前記気流に乗せて、前記上杵の下面に、前記正圧の空気脈動波気流中に分散された滑沢剤粉末を、時間をかけて、ゆっくりと、吹き付ける工程とを備える、請求項 5 に記載の錠剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、錠剤、及び錠剤の製造方法に関し、特に、その有効成分（いわゆる、「主薬」、以下、単に、「薬物」という。）が、滑沢剤に接触すると、着色したり、分解等により、その力価が低下するような場合に、そのような薬物が、滑沢剤の影響を受けることなく、安定に保たれる錠剤、及び、そのような錠剤の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

錠剤は、携帯に便利であり、カプセル剤のように水に浮くことがないため、嚥下が困難な老人や小児等にとっても、服用しやすい剤型であるので、幅広く使用されている。

このような錠剤は、その打錠工程において、打錠機の杵や臼にギシツキが生じるのを防ぐ目的や、製造される錠剤に、スティッキングや、ラミネーティングや、キャッピング等の打錠障害が生じるのを防ぐ目的等から、圧縮成形して錠剤化する成形材料（粉粒体材料）中には、薬物粉末や賦形剤粉末等の他に、滑沢剤粉末が添加されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、本発明者等は、薬物によっては、滑沢剤と接触させると、着色

したり、あるいは、錠剤保存中に、その薬効の力価が低下するものがあることを知見するに至った。

かかる現象が生じるのを避けるためには、成形材料中に、滑沢剤を添加せずに、打錠することが考えられるが、このような解決方法では、打錠機の杵や臼にギシツキを生じたり、製造される錠剤に、スティッキングや、ラミネーティングや、キャッピング等の打錠障害を生じ、連続打錠することができない。

【0004】

このため、多少、錠剤に色がついたり、錠剤中の薬物の安定性が悪くなっても、工業的な生産ベースに乗せることを優先して、成形材料中に、滑沢剤を添加することが、専ら行われているのが現状である。

しかしながら、錠剤に色がつくのは、特に、裸錠のように錠剤本体が外部から観察できるような場合には、医師、薬剤師及び看護婦等の医療従事者や、患者に不安を与え、好ましくない。また、錠剤中の薬物の力価が低下すると、錠剤の目的とする臨床効果が十分に発揮されない虞れがあり、好ましくない。

【0005】

本発明は、以上のような問題を解決するためになされたものであって、錠剤中に含まれる薬物が、たとえ、滑沢剤の影響を受けるような薬物であっても、錠剤中において、薬物に滑沢剤が接触することがなく、しかも、圧縮成形（打錠）工程において、打錠機の杵や臼にギシツキを生じることがなく、製造される錠剤に、スティッキングや、ラミネーティングや、キャッピング等の打錠障害も生じない、錠剤、及び、そのような錠剤の製造方法を提供することを目的としている。

【0006】

【課題を解決するための手段】

請求項1に記載の錠剤は、滑沢剤と接触すると影響を受ける薬物を含む錠剤であって、錠剤内部に、滑沢剤を含まず、錠剤の内部構造が、薬物と、賦形剤との混合物が圧縮されたもので構成されており、且つ、錠剤の表面に、滑沢剤が存在する。

【0007】

本明細書で用いる用語、「滑沢剤と接触すると影響を受ける薬物」は、滑沢剤

に接触すると、何らかの理由で、薬物が、着色したり、分解したり、薬物の力価が低下したりする薬物をいう。

このような薬物を一概に特定するのは難しいが、一般には、薬物と賦形剤との混合物と、薬物と賦形剤と滑沢剤との混合物とについて、各々、薬物の安定性試験を行い、試験開始時と所定期間経過後との各々において、着色度試験（例えば、吸光度分析や、色分析等）や、薬物の含量を測定し、試験開始時に比べ、所定期間経過後の薬物の着色度が、薬物と賦形剤と滑沢剤との混合物の方が、薬物と賦形剤との混合物に比べて大きい薬物や、薬物の含量が、所定期間経過後において、試験開始時に比べ、薬物と賦形剤と滑沢剤との混合物の方が、薬物と賦形剤との混合物に比べて、減少している薬物は、いずれも、本発明にいう、「滑沢剤と接触すると影響を受ける薬物」に含まれる。

【0008】

更に、「滑沢剤と接触すると影響を受ける薬物」には、空気中の水分や、錠剤中に生じたプロトン等と、滑沢剤とにより、影響を受ける薬物も含まれる。

また、本明細書で用いる用語、「賦形剤」は、錠剤を製造する際に用いられる材料であって、滑沢剤以外の材料を意味する。

より具体的に説明すると、本明細書で用いる用語、「賦形剤」は、製剤時の取り扱いを容易にするために、必要な容積を与えるために増量の目的で用いられる、通常の賦形剤（増量剤）の他、必要により、結合剤、崩壊剤、その他の添加剤を含んでいてもよい。

【0009】

また、本明細書で用いる用語、「滑沢剤」は、圧縮成形（打錠）時に、成形材料の粉体粒子間に働く力を分散させる目的や、粉体が、打錠機の杵臼に付着するのを防止する目的で、成形材料中に添加される、いわゆる狭義の滑沢剤（*lubricants*）と、成形材料の流動性を改良する目的で、成形材料中に添加される、流動化剤（*glidants*）の双方を含む。

【0010】

そのような滑沢剤は、通常用いられる滑沢剤であれば、特に、限定されなく、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸のようなものや、ステアリン酸金属塩等であって

よい。

そのような滑沢剤の中から、好ましい具体例を例示的に挙げるとすれば、狭義の滑沢剤 (lubricants) としては、例えば、ステアリン酸金属塩 (Mg 塩、Ca 塩、Al 塩、K 塩、Na 塩)、含水ケイ酸アルミニウム等の金属塩や、流動化剤 (glidants) としては、例えば、タルク等の金属塩 (酸化物) を挙げることができる。

【0011】

尚、錠剤表面に存在する滑沢剤は、特に、意識的につけたものではなく、錠剤を製造する際に使用した、打錠機の杵及び臼の表面に塗布した滑沢剤の一部が、圧縮成形時に、錠剤の表面についたものである。

この錠剤では、錠剤内部に滑沢剤を含んでいないので、錠剤中に含まれる薬物が、滑沢剤に接触しない。これにより、錠剤中に含まれる薬物が、着色したり、その力価が低下せず、安定に保たれる。

【0012】

請求項 2 に記載の錠剤は、請求項 1 に記載の錠剤の、滑沢剤と接触すると影響を受ける薬物が、官能基を有する化学物質である。

ここに、本明細書で用いる、「官能基」は、例えば、カルボキシ基、アミノ基、水酸基、エステル基、アミド基、リン酸基、カルボニル基、スルホニル基、スルホニルオキシ基、グアニジル基、スルホンアミド基、ハロゲン (塩素、フッ素、ヨウ素、臭素等) 等である。

【0013】

ここに、滑沢剤は、上述したように、金属塩であるため、このような滑沢剤に、官能基を有する薬物が接触すると、薬物が、滑沢剤の金属 (マグネシウムや、カルシウム等) 成分と反応して分解し、着色したり、その力価が低下する。

しかしながら、この錠剤では、錠剤内部に滑沢剤を含んでいないので、錠剤中に含まれる、薬物、即ち、官能基を有する化学物質が、滑沢剤に接触しない。これにより、錠剤中に含まれる薬物が、着色したり、その力価が低下せず、安定に保たれる。

【0014】

請求項 3 に記載の錠剤は、請求項 1 に記載の錠剤の、滑沢剤と接触すると影響を受ける薬物が、アスコルビン酸、アセチルサリチル酸のいずれかであることを特徴とする。

ここに、アスコルビン酸、アセチルサリチル酸は、ステアリン酸金属塩（Mg 塩、Ca 塩）や、含水ケイ酸アルミニウムや、タルク等により、分解が促進され、着色するが、この錠剤では、錠剤内部に滑沢剤を含んでいないので、錠剤中に含まれる、アスコルビン酸又はアセチルサリチル酸が、滑沢剤に接触しない。これにより、錠剤中に含まれる、アスコルビン酸又はアセチルサリチル酸が、着色したり、その力価が低下せず、安定に保たれる。

【0015】

請求項 4 に記載の錠剤は、請求項 1～3 のいずれかに記載の錠剤の、混合物を構成する、薬物が薬物顆粒であり、賦形剤が賦形剤顆粒であり、且つ、薬物顆粒の粒径と、賦形剤顆粒の粒径とが近似している。

ここに、本明細書で用いる用語、「顆粒」は、粉体材料を、結合剤を用い、流動層造粒法により、所定の粒径に成長させたもの（造粒物）をいう。

【0016】

また、「薬物顆粒の粒径と、賦形剤顆粒の粒径とが近似している。」は、より特定的には、薬物顆粒と賦形剤顆粒との平均粒径及び粒度分布が互いに近似している、として規定できる。

この錠剤では、薬物粉体と賦形剤粉体との混合物ではなく、薬物顆粒と賦形剤顆粒との混合物を圧縮しているので、圧縮成形時に、薬物顆粒及び／又は賦形剤顆粒が変形したり、砕けたりして、内部に加わる機械的な力を分散する。

【0017】

これにより、薬物顆粒に圧縮成形時の圧力が集中しないので、たとえ、薬物が、高い圧力を受けると、その物理的、化学的性状が変性するようなものである場合にも、そのような薬物を変性させることなく、錠剤化できる。

また、この錠剤では、薬物顆粒の粒径と賦形剤顆粒の粒径とが互いに近似しているので、これらを混合すると、自然形成的に均一に混合される。

【0018】

また、圧縮成形する工程、例えば、ロータリ型打錠機の成形材料充填ポイントにおいて、下杵が臼内に所定の位置まで挿入された臼内に、この混合物を充填する際に、混合物中に、薬物顆粒が偏析することがない。

即ち、この錠剤は、錠剤中に、薬物顆粒が均一に分散している。

したがって、この錠剤は、分割可能錠としても優れている。

【0019】

請求項5に記載の錠剤の製造方法は、滑沢剤と接触すると影響を受ける薬物と、賦形剤とを混合して、混合物を製造する工程と、正圧の空気脈動波に、滑沢剤粉末を混和して、分散させる分散工程と、正圧の空気脈動波気流中に分散された滑沢剤粉末を、打錠機の、上杵の下面、下杵の上面及び臼の周側面に吹き付けて、上杵の下面と、下杵の上面と、臼の周側面に塗布する工程と、表面に滑沢剤粉末が塗布された杵及び臼を用いて、混合物を圧縮成形する工程とを備える。

【0020】

ここに、本明細書で用いる用語、「空気脈動波」は、圧力が経時的に変動する空気を意味する。

より具体的に説明すると、「空気脈動波」は、空気の圧力に、圧力が高い部分（山）と、圧力の低い部分（谷）とが、交互に、一定周期で現れる脈動する空気の波を意味する。

【0021】

また、本明細書で用いる用語、「正圧」は、この錠剤の製造方法で用いる、錠剤の製造装置内の気圧が、装置外の大気圧より高いことを意味する。

また、本明細書で用いる用語、「正圧の空気脈動波」は、空気脈動波の山と谷とがともに正圧の空気脈動波であっても、空気脈動波の山が正圧で、谷が装置外の大気圧に等しい空気脈動波であってもよい。

【0022】

滑沢剤粉末を空気に混和して分散させる際に、正圧の空気脈動波を用いると、一定圧の空気に滑沢剤粉末を混和する場合に比べ、空気に効率よく混和される。

このように、この錠剤の製造方法では、正圧の空気脈動波に混和して、正圧の空気脈動波に分散した滑沢剤粉末を、上杵の下面、下杵の上面及び臼の周側面に

、噴霧するようにしているので、上杵の下面、下杵の上面及び臼の周側面の各々に、滑沢剤粉末が、均一に塗布される。

【0023】

この結果、成形材料中には滑沢剤を添加しなくても、成形材料を圧縮成形する際に、上杵、下杵及び臼にギシツキを生じたり、成形される錠剤に打錠障害（スティッキング、ラミネーティング、キャッピング等）が生じない。

したがって、この錠剤の製造方法では、成形材料中には滑沢剤を添加する必要がないので、錠剤に含有させる薬物が滑沢剤の影響を受けるようなものである場合であっても、保存中に、色がついたり、錠剤中に含まれる薬物の力価が低下することのない、錠剤を容易に製造できる。

【0024】

請求項6に記載の錠剤の製造方法は、請求項5に記載の錠剤の製造方法の、正圧の空気脈動波気流中に分散された滑沢剤粉末を、打錠機の、下杵、上杵及び臼に吹き付けて、上杵の下面と、下杵の上面と、臼の周側面とに塗布する塗布工程が、臼内に所定の位置まで挿入された下杵の上面に、正圧の空気脈動波気流中に分散された滑沢剤粉末を、概ね垂直方向から、一気に、吹き付ける工程と、上杵の下面の周辺に、上杵の下面に対して、概ね垂直方向に、上方に向かう気流を発生させ、気流に乗せて、上杵の下面に、正圧の空気脈動波気流中に分散された滑沢剤粉末を、時間をかけて、ゆっくりと、吹き付ける工程とを備える。

【0025】

この錠剤の製造方法では、重力の関係で、余分な滑沢剤粉末が堆積し易い、下杵の上面には、正圧の空気脈動波気流中に分散された滑沢剤粉末を、一気に吹き付けるようにして、下杵の上面を滑沢剤粉末に曝す時間を短時間にし、且つ、下杵の上面に、重力の関係で余分に堆積している滑沢剤粉末を、下杵の上面から吹き飛ばしているため、下杵の上面に、滑沢剤粉末が概ね均一に吸着した状態になる。

【0026】

且つ、下杵の上面より吹き飛ばされた滑沢剤粉末の一部は、下杵が所定の位置まで挿入された臼の側周面に付着することになるため、下杵の上面に比べて、滑

沢剤が吸着し難い位置関係にある、臼の周側面に、下杵の上面と概ね等しい量の滑沢剤粉末が、概ね均一に吸着する。

且つ、重力の関係で、滑沢剤が付着し難い上杵の上面には、上杵の下面の周辺に、上杵の下面に対して、概ね垂直方向に、上方に向かう気流を発生させている。

【 0 0 2 7 】

これにより、正圧の空気脈動波気流中に分散された滑沢剤粉末は、上杵の下面方向に、下方より上方に向かう気流に乗って、上杵の下に、順次、衝突して、吸着する。

更に、この錠剤の製造方法では、上杵の下面を、下杵の上面に比べて、滑沢剤粉末に、長い時間、曝すようにしているので、この時間を調整することで、上杵の下面へも、下杵の上面や臼の周側面と、概ね等しい量の滑沢剤粉末を、概ね均一に、吸着させることができる。

【 0 0 2 8 】

このように、この錠剤の製造方法では、上杵の下面、下杵の上面、及び、臼の周側面に、概ね等しい量の滑沢剤を、概ね均一に吸着させることができるので、成形材料中に、滑沢剤を添加しなくても、圧縮成形時に、成形材料が杵や臼に付着することがない。この結果、打錠工程において、打錠機の杵や臼にギシツキが更に生じず、製造される錠剤に、スティッキングや、ラミネーティングや、キャッピング等の打錠障害が更に生じないため、成形材料の連続打錠が、より完全な形で可能になり、高い生産効率で、錠剤内部に、滑沢剤を含まない、錠剤を製造できる。

【 0 0 2 9 】

従って、この錠剤の製造方法を用いれば、更に容易に、且つ、高い生産効率で、錠剤内部に滑沢剤を含まない錠剤を製造できるので、錠剤中に含有させる薬物が、たとえ、滑沢剤と接触すると影響を受ける薬物であっても、保存中に、色がついたり、錠剤中に含まれる薬物の力価が低下することがない、錠剤を製造できる。

【 0 0 3 0 】

【発明の実施の形態】

以下、図面を参照しながら本発明について、更に、詳しく説明する。

図1は、本発明に係る錠剤を模式的に示す断面図である。

この錠剤1は、錠剤1の内部に、薬物2・・・と、賦形剤3・・・とを含む。

そして、錠剤1の表面Sにのみ滑沢剤4・・・を有している。

【0031】

尚、薬物2・・・は、滑沢剤4・・・と接触すると影響を受ける薬物である。

そして、薬物2・・・の剤形は、粉末であってもよいが、粉末よりは、顆粒（造粒物）であることが好ましい。

薬物2・・・は、より具体的には、官能基を有する化学物質である。

そのような薬物は、多数あるが、例えば、カルボキシル基、アミノ基、水酸基、エステル基、アミド基、リン酸基、カルボニル基、スルホニル基、スルホニルオキシ基、グアニジル基、スルホンアミド基、ハロゲン（塩素、フッ素、ヨウ素、臭素等）等の官能基を有する化学物質等を、その具体例として挙げることができる。

【0032】

そのような化合物としては、例えば、アスピリン（アセチルサリチル酸）や、アスコルビン酸等がある。

賦形剤3・・・は、製剤時の取り扱いを容易にするために、必要な容積を与えるために増量の目的で用いられる、通常の賦形剤（増量剤）の他、必要により、結合剤、崩壊剤、その他の添加剤を含んでいてもよい。

【0033】

尚、賦形剤3・・・は、粉末であってもよいが、粉末よりは、顆粒（造粒物）であることが好ましい。

賦形剤3・・・は、有機系のものであっても、無機系のものであってもよい。

ここに、有機系の賦形剤としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニトール、D-ソルビトール糖のような糖又は糖アルコールや、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α デンプン（NF、pregelatinized starch）、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのようなデンプン又はデンプ

ン誘導体や、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、内部架橋カルメロースナトリウムのようなセルロースや、アラビアゴム、デキストラン、プルラン等を挙げることができる。

【0034】

また、無機系の賦形剤としては、軽質無水ケイ酸のようなケイ酸を挙げることができる。

結合剤としては、結晶セルロース、デンプン、アラビアゴム、ゼラチン、糖類（白糖、マンニトール等）、メチルセルロース、エチルセルロース、カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の公知のものであれば、特に、その種類が限定されることはない。

【0035】

崩壊剤としては、公知のものであれば、特に、その種類が限定されることはなく、例えば、カンテン末、ゼラチン末、非修飾デンプン類（例えば、トウモロコシデンプン等）、セルロース誘導体（例えば、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、架橋ポリビニルピロリドン等）を挙げることができる。

【0036】

更には、添加することが法的に許容されている着色剤（例えば、水溶性の食用タール色素）が含まれていてもよい。

次に、この錠剤1の製造方法について説明する。

ここでは、錠剤1として、薬物顆粒2・・・と賦形剤顆粒3・・・との混合物を圧縮成形する例について説明する。

【0037】

まず、公知の流動層造粒法等を用いて、所定の平均粒径及び粒度分布を有する薬物顆粒2・・・と、所定の平均粒径及び粒度分布を有する賦形剤顆粒3・・・とを製造する。

この時、薬物顆粒2・・・の平均粒径及び粒度分布と、賦形剤顆粒3・・・の平均粒径及び粒度分布とが、互いに、同じになるようにして、造粒するのが好ま

しい。

【0038】

次に、薬物顆粒 2・・・と、賦形剤顆粒 3・・・とを、公知の混合機を用いて混合する。

この時、薬物顆粒 2・・・の粒径と、賦形剤顆粒 3・・・の粒径とが、近似している場合には、混合過程で、薬物顆粒 2・・・と、賦形剤顆粒 3・・・とが、自然形成的に、均一に混合される。

【0039】

次に、以上のようにして製造された混合物を圧縮成形して、錠剤にする。

図 2 は、この混合物を圧縮成形して錠剤を製造するのに好適な、錠剤の製造装置を概略的に示す全体構成図である。

この錠剤の製造装置（外部滑沢打錠機） 11 は、図 2 に示すように、高圧脈動空気発生手段 21 と、乾式粉体噴霧装置 31 と、ロータリ型打錠機 41 と、滑沢剤噴霧装置 51 とを備える。

【0040】

高圧脈動空気発生手段 21 の高圧脈動空気波の排出口 21b と、滑沢剤噴霧装置 51 の滑沢剤導入口 51a とは、空気輸送管 61 により接続されている。

また、空気輸送管 61 の途中には、容器（図 4 に示す容器 35）が接続されている。

この容器 35 は、滑沢剤切出装置 33 を介して、乾式粉体噴霧装置 31 の滑沢剤貯留槽 32 の排出口 32b に接続されている。

【0041】

次に、高圧脈動空気発生手段 21 の構成について説明する。

図 3 は、高圧脈動空気発生手段 21 の構成を概略的に説明する説明図である。

高圧脈動空気発生手段 21 は、図 3 に示すように、ブロア等の空気源 22 と、空気源 22 より発生させた、高圧の空気を、脈動空気波に変換する脈動空気発生手段 23 とを備える。

【0042】

脈動空気発生手段 23 は、円柱形上で且つ凹凸パターンが形成されたガイドレ

ール手段 2 4 と、弁体 2 5 とを備える。

弁体 2 5 は、円柱形状のガイドレール手段 2 4 を回転させると、このガイドレール手段 2 4 に設けられた凹凸パターンに従って、上下に移動して、空気輸送管 6 1 を開閉するようになっている。

【0 0 4 3】

尚、図 2 中、M で示す部材装置は、ガイドレール手段 2 4 を回転させるための動力源としての電動モータを示している。

弁体 2 5 は、凹凸パターンに従って、上下することで、空気輸送管 6 1 を、全閉、半閉、全開等の組み合わせによる任意のパターンに制御できるようになっている。

【0 0 4 4】

弁体 2 5 の軸体 2 6 の下部には、回転ローラ 2 7 がついている。

また、ガイドレール手段 2 4 は、上レール手段 2 4 a と、下レール手段 2 4 b とを備えており、回転ローラ 2 7 は、上レール手段 2 4 a と下レール手段 2 4 b との間に、回転可能なように挟みこまれている。これにより、弁体 2 5 がガイドレール手段 2 4 から飛び跳ねることなく、ガイドレール手段 2 4 に設けられた凹凸パターンに従って、正確に動作するようにされている。

【0 0 4 5】

尚、この脈動空気発生手段 2 3 の弁体 2 5 の動作は、この例では、滑沢剤粉末の物性に基づいて最適になるように規定される。

そして、ガイドレール手段 2 4 に設けられる凹凸パターンは、弁体 2 5 の動作を滑沢剤粉末の物性に基づいて最適になるパターンに規定される。

尚、空気源 2 2 の圧力も、滑沢剤粉末の物性に基づいて規定される。

【0 0 4 6】

また、ガイドレール手段 2 4 の回転速度も、滑沢剤粉末の物性に基づいて規定される。

ここで、空気脈動波は減衰しやすいという性質があるため、発生当初、オフ（谷）状態は、はっきりと形成しておく必要があり、弁体 2 5 と弁体受部 2 8 との全閉状態を完全にする必要があり、且つ、全閉状態と、半開状態または全開状態

との区別を明確にした切れの良い空気脈動波を発生させる必要がある。

【0047】

このためには、弁体25の形状を、上下に動かし、且つ、全閉状態になったときに、弁体25と弁体受部28とが気密になるように、例えば、弁体25の形状を、先側が絞り込まれた釣鐘形状にした場合には、弁体受部28の形状も、弁体25の形状とは反転した形状の、釣鐘の凹部形状にすることが好ましい。

尚、図3中、29で示す部材装置は、空気源22より発生させた圧縮空気の流量を調整する流量制御装置を、また、30で示す部材装置は、空気輸送管61へ供給する、正圧の空気脈動波の圧力を調整する制御弁を示している。

【0048】

次に、乾式粉体噴霧装置について、説明する。

図4は、乾式粉体噴霧装置の構成を概略的に説明する説明図である。

この乾式粉体噴霧装置31は、滑沢剤貯留槽32と、滑沢剤切出装置33とを備える。

滑沢剤貯留槽32内には、滑沢剤粉末Lが貯留される。

【0049】

滑沢剤切出装置33は、滑沢剤貯留槽32の排出口32bに取り付けられており、弾性体膜34に、スリット34sが設けられた構造を有している。

そして、高圧脈動空気発生手段21により発生させた、正圧の空気脈動波が弾性体膜34の下に設けられた容器35内に送り込まれると、弾性体膜34が、上下に振動し、これにより、スリット34sが開閉し、滑沢剤貯留槽32に貯留した滑沢剤粉末Lが、滑沢剤貯留槽32の排出口32bより排出されるようになっている。

【0050】

滑沢剤貯留槽32には、滑沢剤切出装置33を介して、容器35が接続されている。

ここで、容器35内に、空気脈動波を送り込むと、容器35内の圧力が変化することで、弾性体膜34は、容器35内に送り込まれる空気脈動波に応じて、上下に弾性変形する。

【0051】

図5は、滑沢剤切出装置33の動作原理を概略的に説明する説明図である。

まず、容器35内へ供給される正圧の空気脈動波が山側に移行し、容器35内の圧力が高くなると、弾性体膜34は、弾性変形して、図5(a)に示すように、中心部が上方に移動して、スリット34sが、略V字形状に開く。

この時、略V字形状に開いたスリット34s内に、滑沢剤粉末Lが落下する。

【0052】

次いで、容器35内へ供給される正圧の空気脈動波が山側から谷側に移行し、容器35内の圧力が低くなってくると、弾性体膜34は、図5(b)に示すように、元の状態に戻るが、この時、スリット34s内には、スリット34sが略V字形状に開いた際に、スリット34s内に落下した滑沢剤粉末Lが挟み込まれた状態になる。

【0053】

次いで、容器35内へ供給される正圧の空気脈動波が谷側に移行し、容器35内の圧力が低くなると、図5(c)に示すように、弾性体膜34は、中心部が下方に移動して、スリット34sが、逆略V字形状に開く。

この時、略V字形状に開いたスリット34s内に挟まれていた、滑沢剤粉末Lが容器35内に落下し、容器35内に供給されている空気脈動波に混和する。

【0054】

したがって、空気脈動波が一定の場合には、常に一定に、弾性変形するので、一定の滑沢剤粉末Lが、容器35内に排出される。

更に、この乾式粉体噴霧装置31には、弾性体膜34の下に設けた容器35には、空気脈動波をこの容器35に送り込むための空気導入口35aと、滑沢剤噴霧装置51へ、空気と混和した状態の滑沢剤粉末Lを送り出すための空気排出口35bが設けられている。

【0055】

この空気導入口35aは、容器35の下部に、容器35の概ね接線方向に設けられている。

また、空気排出口35bは、容器35の、空気導入口35aの設けられた位置

よりも、上部の位置に、容器 35 の概ね接線方向に設けられている。

この乾式粉体噴霧装置 31 では、空気導入口 35a 及び空気排出口 35b を上述したような位置及び方向に設けているので、容器 35 内に、正圧の空気脈動波を送り込むと、空気脈動波は、容器 35 内で、空気脈動波としての性質を有する、空気導入口 35a から空気排出口 35b に向かう、旋回流となる。

【0056】

そして、この空気脈動波の旋回流により、滑沢剤貯留槽 32 から容器 35 に排出された、滑沢剤粉末 L の粉体粒子の大きな粒径のものが碎かれる。

且つ、この空気脈動波の旋回流により、容器 35 自体に、サイクロンと同様の分粒機能が生じるので、容器 35 内に供給された滑沢剤粉末 L は、所定の粒径に整流されて、滑沢剤噴霧装置 51 へ送り出されることになる。

【0057】

また、このように、滑沢剤粉末 L の粉体粒子の大きな粒径のものを容器 35 内に堆積させるのではなく、そのような粒径の大きい滑沢剤粉末 L を旋回流で碎いて、滑沢剤噴霧装置 51 へ送るようにすることで、滑沢剤粉末 L を無駄なく使用している。

尚、図 4 では、図示されていないが、実際には、乾式粉体噴霧装置 31 の滑沢剤貯留槽 32 には、滑沢剤粉末 L を貯留するホッパー（図 1 に示すホッパー 36 を参照）が、材料切出弁（図 1 に示す材料切出弁 36 を参照）を介して接続されている。また、滑沢剤貯留槽 32 は、ガラス、又は、アクリル樹脂等の樹脂等の光透過性材料で製されており、滑沢剤貯留槽 32 には、滑沢剤切出装置 33、即ち、弾性体膜 34 から所定の高さの位置に、レベルセンサー（図示せず。）が配置されている。このレベルセンサー（図示せず。）は、発光素子（図示せず。）と受光素子（図示せず。）とを備えており、発光素子（図示せず。）と受光素子（図示せず。）とは、滑沢剤貯留槽 32 を挟むようにして対向配置されている。

【0058】

そして、この乾式粉体噴霧装置 31 を、正圧の空気脈動波を用いて、弾性体膜 34 のスリット 34s から容器 35 に排出させる際に、レベルセンサー（図示せず。）の発光素子（図示せず。）を点灯させておき、受光素子（図示せず。）が

発光素子（図示せず。）から照射された光を受光している際は、材料切出弁 36 を開いた状態にし、受光素子（図示せず。）が発光素子（図示せず。）から照射された光を受光しなくなると、材料切出弁 36 を閉じた状態に、自動的に制御することで、滑沢剤貯留槽 32 内に常に一定量の滑沢剤粉末 L が収容されるようにし、滑沢剤粉末 L が、用いる正圧の空気脈動波のが一定の場合に、より正確に、一定量の滑沢剤粉末 L が、弾性体膜 34 のスリット 34 s から容器 35 に排出できるようにしてある。

【0059】

次に、ロータリ型打錠機について説明する。

この装置 11 では、ロータリ型打錠機 41 自体は、従来公知のものをを用いている。

即ち、この装置 11 では、ロータリ型打錠機 41 として、図 2 に示すような、複数の臼 43・・・を備える回転テーブル 42、回転テーブル 42 の複数の臼 43・・・の各々に対応して設けられ、且つ、回転テーブル 42 の回転速度と同期して回転可能に設けられた複数の上杵 44・・・、及び、回転テーブル 42 の複数の臼 43・・・の各々に対応して設けられ、且つ、回転テーブル 42 の回転速度と同期して回転可能に設けられた複数の下杵 45・・・等を備えるものをを用いている。

【0060】

この装置 11 では、成形材料充填ポイント P1 で、回転テーブル 42 の回転によって、充填ポイントに送られ、且つ、下杵 44 が所定の位置まで挿入された臼 43 内に、順次、成形材料を充填し、スクレーパ 46 ですり切りし、臼 42 内の成形材料の量を調整し、その後、打錠ポイント（図示せず。）で、上杵 43、下杵 44 及び臼 42 を用いて、成形材料を圧縮成形し、錠剤排出ポイント P2 で、錠剤 1 を、案内板 47 を用いて、所定の場所に、順次、排出するようになっている。

【0061】

以上、説明したように、この装置 11 では、ロータリ型打錠機 41 自体は、通常のものを用いているが、この装置 11 では、ロータリ型打錠機 41 に、滑沢剤

噴霧装置を新たに付設している点にも特徴があるので、以下に、滑沢剤噴霧装置について、説明する。

図 6 は、滑沢剤噴霧装置の構成を概略的に示す平面図である。

【0062】

この滑沢剤噴霧装置 51 は、ロータリ型打錠機 41 の回転テーブル 42 の所定の位置に、固定的に設けられるものである。

滑沢剤噴霧装置 51 の底面は、回転テーブル 42 に接しており、回転テーブル 42 は、この底面に摺動可能なようにされている。

また、滑沢剤噴霧装置 51 は、その外表面に、空気に混和された滑沢剤粉末 L を受け入れる、滑沢剤導入口 51a を有する。

【0063】

滑沢剤導入口 51a より供給された、正圧の空気脈動波気流中に分散された滑沢剤粉末 L は、滑沢剤噴霧装置 51 を貫通する貫通孔 51h を通って、滑沢剤噴霧装置 51 の、回転テーブル 42 に対向する側の表面（底面）に送られ、貫通孔 51h の排出口 51b から、回転テーブル 42 の臼 43 内に所定の位置まで挿入された下杵 45 の上面 S45 に吹き付けられるようになっている。

【0064】

尚、この下杵 45 の上面 S45 に滑沢剤粉末を噴霧する位置を滑沢剤噴霧ポイントと、便宜上、規定する。

また、この例では、貫通孔 51h の排出口 51b から、空気に分散された滑沢剤粉末を下杵 45 の上面 S45 に、概ね、垂直方向に吹き付けるようにしてある。

【0065】

滑沢剤噴霧装置 51 の、回転テーブル 42 に対向する側の表面（底面）には、貫通孔 51h の排出口 51b より、回転テーブル 42 の回転方向と逆方向に、溝 v が形成されている。

そして、下杵 45 の上面 S45 へ堆積した余分な滑沢剤粉末 L は、滑沢剤粉末 L とともに送られてくる空気により吹き飛ばされ、その一部が臼 43 の周側面 S43 に付着するようになっている。

【0066】

更に、滑沢剤粉末Lは、滑沢剤粉末Lとともに送られてくる空気とともに、滑沢剤噴霧装置51の回転テーブル42に対向する側の表面（底面）に形成された溝vと、回転テーブル42の表面とにより形成される管部Tを通して、回転テーブル42の回転方向と逆方向に送られるようになっている。

滑沢剤噴霧装置51の、回転テーブル42に対向する側の表面（底面）に設けられた溝vの端部は、この滑沢剤噴霧装置51を貫通するように設けられたスリット部51sにつながっている。

【0067】

滑沢剤噴霧装置51の外表面側には、スリット部51sに沿って、回転テーブル42の回転に同期して回転している上杵44・・・を順次収容する上杵収容部52が、上杵44・・・の回転軌道に沿って形成されている。

また、スリット部51sの上方には、ブロア等の気流発生用空気吸引手段71の吸引口71aが設けられている。

【0068】

この気流発生用空気吸引手段71の吸引口71aの大きさは、スリット部51s全体を覆う大きさにされており、且つ、スリット部51sの形状と概ね相似の形状を有している。

この結果、気流発生用空気吸引手段71を駆動させると、スリット部51sの一端esから他端eeまでの間に、下方から上方に向かう気流が、一律に且つ均一に発生するようになっている。

【0069】

これにより、錠剤を製造する際に、重力の関係により、滑沢剤粉末Lが付着し難い上杵44の下面S44には、上杵44が、上杵収容部52内を、スリット部51sの一端esから他端eeまで移動する間に、時間をかけて滑沢剤粉末Lを付着できるようになっている。

更に、この例では、滑沢剤噴霧装置51の、滑沢剤噴霧ポイントの下流（成形材料充填ポイントの上流位置）に、回転テーブル42上にあふれている滑沢剤粉末Lや、下杵45の上面S45及び臼43の周側面S43に余分に付着している

滑沢剤粉末Lを除去するための滑沢剤吸引手段81を備えている。

【0070】

この滑沢剤吸引手段81は、ブロー等で構成されており、その吸引口81aは、スリット形状（長尺形状）にされており、その長さ方向が、回転テーブル42の外周から概ね中心方向に向いており、吸引口81aが、臼43の部分を跨ぐように設けられている。

これにより、滑沢剤吸引手段81を駆動すれば、常に、回転テーブル42の臼43の周辺が常にクリーンな状態に保たれる。その結果、回転テーブル42の臼43の周辺に付着している滑沢剤粉末Lが、臼43内に落下することがないので、錠剤内部に滑沢剤粉末Lを一切含まない外部滑沢錠剤を連続的に打錠することができるようになっている。

【0071】

また、下杵45の上面S45及び臼43の周側面S43には、余分な滑沢剤粉末Lが付着していないので、錠剤表面に最小限の滑沢剤粉末Lが付着した外部滑沢剤を製造できる。

尚、図2中、91で示す部材装置は、錠剤の製造装置11の全体を制御する演算器である。

【0072】

この演算器91は、錠剤の製造装置11の動作環境を設定する入力装置を備えている。

そして、この入力装置は、表示部と操作部とが一体化されたタッチパネル方式が採用されている。

そして、錠剤の製造装置11の動作環境の入力設定は、メニュー画面を選択していけば行えるようにされている。

【0073】

このメニュー画面の各々は、ツリー構造の複数の階層ステージの各々が対応している。

次に、この錠剤の製造装置11を用いて、本発明に係る錠剤1、即ち、錠剤1内部に、滑沢剤4と接触すると影響を受ける薬物2を含む錠剤であって、錠剤1

の内部に、滑沢剤 4 を含まず、錠剤 1 の内部構造が、薬物 2 と、賦形剤 3 との混合物が圧縮されたもので構成されており、且つ、錠剤 1 の表面に、滑沢剤 4 が存在する、錠剤を製造する製造工程の一例を説明する。

【0074】

まず、演算器 9 1 に動作条件を入力する。

また、乾式粉体噴霧装置 3 1 の滑沢剤貯留槽 3 2 内に、滑沢剤粉末 L を収容する。

次に、演算器 9 1 に入力された動作条件で高圧脈動空気発生手段 2 1 を駆動する。

【0075】

高圧脈動空気発生手段 2 1 より発生させた正圧の空気脈動波は、乾式粉体噴霧装置 3 1 の弾性体膜 3 4 の下方にある容器 3 5 内に送り込まれ、弾性体膜 3 4 を上下に振動させる。

弾性体膜 3 4 が上下に振動することで、弾性体膜 3 4 に形成したスリット 3 4 s の形状が、V→閉じ→Λの順に繰り返し変化して、滑沢剤貯留槽 3 2 内に貯留された滑沢剤粉末 L が、容器 3 5 内に排出される。

【0076】

ここに、この排出条件は、容器 3 5 に送り込まれる空気脈動波によって、一義的に定まるので、空気脈動波を一定に保てば、容器 3 5 内に排出される滑沢剤の量も時間当たり一定になる。

また、容器 3 5 内に排出された滑沢剤粉末 L は、容器 3 5 内で、空気脈動波に混和される。

【0077】

更に、この乾式粉体噴霧装置 3 1 では、容器 3 5 内で、空気脈動波を旋回流にしているので、容器 3 5 内に排出された、滑沢剤粉末 L の大きな粒径のものは、この旋回流によって碎かれる。

そして、同じ粒径の滑沢剤粉末 L が、容器 3 5 の空気排出口 3 5 b より、滑沢剤噴霧装置 5 1 へと送られる。

【0078】

また、ロータリ型打錠機 4 1 に成形材料をセットし、ロータリ型打錠機 4 1 を駆動させる。

また、気流発生用空気吸引手段 7 1 を駆動し、また、滑沢剤吸引手段 8 1 を駆動する。

滑沢剤噴霧装置 5 1 へ送られた滑沢剤粉末 L は、空気とともに、滑沢剤導入口 5 1 a から、貫通孔 5 1 h を通って、排出口 5 1 b から、回転テーブル 4 2 の回転によって、滑沢剤噴霧ポイントの位置にきている臼 4 3 内に、所定の位置まで挿入された下杵 4 5 の上面 S 4 5 に吹き付けられる。

【0079】

下杵 4 5 の上面 S 4 5 へ堆積した余分な滑沢剤粉末 L は、滑沢剤粉末 L とともに送られてくる空気により吹き飛ばされ、その一部が臼 4 3 の周側面 S 4 3 に付着するようになっている。

更に、滑沢剤粉末 L は、滑沢剤粉末 L とともに送られてくる空気とともに、滑沢剤噴霧装置 5 1 の回転テーブル 4 2 に対向する側の表面（底面）に形成された溝 v と、回転テーブル 4 2 の表面とにより形成される管部 T を通って、回転テーブル 4 2 の回転方向と逆方向に送られる。

【0080】

この管部 T を通って、滑沢剤噴霧装置 5 1 に設けられたスリット部 5 1 s へ送られた滑沢剤粉末 L は、気流発生用空気吸引手段 7 1 を駆動させることにより、スリット部 5 1 s の上方に万遍なく発生させている、下方から上方に向かう気流に乗って、気流発生用空気吸引手段 7 1 の吸引口 7 1 a に移動する。

この時に、回転テーブル 4 2 の回転に伴って、スリット部 5 1 s の外表面側に設けられた上杵収容部 5 2 を通過する、上杵 4 4 の下面 S 4 4 に、滑沢剤粉末 L が付着する。

【0081】

そして、回転テーブル 4 2 の回転により滑沢剤噴霧ポイントの下流に送られた臼 4 3、及び、回転テーブル 4 2 の回転と同期するようにして、滑沢剤噴霧ポイントの下流に送られた下杵 4 5 は、滑沢剤吸引手段 8 1 の吸引口 8 1 a の下を通る際に、回転テーブル 4 2 の臼 4 3 の周辺に付着している滑沢剤粉末 L と、臼 4

3の周側面S43及び下杵45の上面S45に付着している余分な滑沢剤粉末が除去される。

【0082】

次に、成形材料充填ポイントで、表面に均一に滑沢剤粉末Lが塗布された下杵45が所定の位置まで挿入され、周側面S43に均一に滑沢剤粉末Lが塗布された臼43内に、滑沢剤と接触すると影響を受ける薬物2と賦形剤3との混合物が充填される。

その後、スクレーパにより余分な混合物が除かれた後、打錠ポイントで、下面S44に滑沢剤粉末Lが均一に塗布された上杵44、上面S45に滑沢剤粉末Lが均一に塗布された下杵45、及び、側周面S43に滑沢剤粉末Lが均一に塗布された臼43により、混合物が、圧縮成形されて錠剤1となり、錠剤排出ポイントP2で、以上のようにして製造された錠剤が、順次、排出される。

【0083】

そして、混合物を圧縮成形する際に、杵44、45の表面に均一に形成した滑沢剤粉末Lや、臼43の表面に均一に形成した滑沢剤粉末Lの一部、又は、場合によっては、全部が、製造される錠剤1の表面に転写され、図1に示すような錠剤1が製造される。

この錠剤1では、錠剤1の内部に滑沢剤4・・・を含んでいないので、錠剤1の中に含まれる薬物2・・・が、滑沢剤4・・・に接触しない。これにより、錠剤中に含まれる薬物2・・・が、たとえ、滑沢剤4・・・と接触すると影響を受ける薬物であっても、そのような薬物2・・・は、錠剤1の表面に露呈している薬物2が、滑沢剤4に接触することはあっても、錠剤1の内部において、滑沢剤4・・・に接触することが一切ないので、錠剤1が、着色したり、薬物2・・・の力価が低下することがなく、長期保存しても、薬物2・・・が安定に保存される。

【0084】

また、この錠剤1では、薬物粉体と賦形剤粉体との混合物ではなく、薬物顆粒2・・・と賦形剤顆粒3・・・との混合物を圧縮しているので、圧縮成形時に、薬物顆粒2・・・及び／又は賦形剤顆粒3・・・が変形したり、砕けたりして、

内部に加わる機械的な力が分散される。

これにより、薬物顆粒 2 . . . に圧縮成形時の圧力が集中しないので、たとえ、薬物 2 . . . が、高い圧力を受けると、その物理的、化学的性状が変性するようなものである場合にも、そのような薬物 2 . . . を変性させることなく、錠剤化できる。

【 0 0 8 5 】

また、この錠剤 1 では、薬物顆粒 2 . . . の粒径と賦形剤顆粒 3 . . . の粒径とが互いに近似しているものを用いているので、上述したように、これらを混合すると、自然形成的に均一に混合され、また、圧縮成形する工程において、例えば、ロータリ型打錠機の成形材料充填ポイント P 1 において、下杵 4 5 が所定の位置まで挿入された臼 4 3 内に、この混合物を充填する際にも、混合物中に、薬物顆粒 2 . . . が偏析することがない。これにより、この錠剤 1 は、錠剤 1 の中に、薬物顆粒 2 . . . が均一に分散している。したがって、この錠剤 1 は、分割可能錠としても優れている。

【 0 0 8 6 】

次に、具体的なデータに基づいて、本発明を例示的に説明する。

（実験例 1）

アスピリン粉末（局方品）を、結合剤（この例では、ヒドロキシプロピルセルロースを用いている。）を用い、公知の流動層造粒法により、所定の粒径の顆粒物に造粒した。

【 0 0 8 7 】

次に、以上のようにして造粒したアスピリン顆粒と、賦形剤粉末（この例では、乳糖粉末（局方品）を用いている。）とを混合した。

次に、以上のようにして製造したアスピリン顆粒と、賦形剤粉末との混合物を、図 2 に示したような錠剤の製造装置（外部滑沢打錠機） 1 1 を用いて、連続打錠した。

【 0 0 8 8 】

尚、この実験例では、連続打錠する際に、錠剤の製造装置（外部滑沢打錠機） 1 1 の杵 4 4 . . . 、 4 5 . . . 及び臼 4 3 . . . の表面に、滑沢剤として、ス

テアリン酸マグネシウムを塗布し、ステアリン酸マグネシウムが塗布された杵 4 4 . . . 、 4 5 . . . 及び臼 4 3 . . . を用いて、アスピリン顆粒と、賦形剤粉末との混合物を打錠（圧縮成形）した。

（実験例 2）

アスピリン粉末（局方品）を、結合剤（この例では、ヒドロキシプロピルセルロースを用いている。）を用い、公知の流動層造粒法により、所定の粒径の顆粒物に造粒した。

【0 0 8 9】

また、賦形剤（乳糖粉末（局方品）を用いている。）を、結合剤（この例では、ヒドロキシプロピルセルロースを用いている。）を用い、公知の流動層造粒法により、所定の粒径の顆粒物に造粒した。

このとき、アスピリン顆粒の平均粒径及び粒度分布と、賦形剤顆粒の平均粒径及び粒度分布とが概ね一致するようにした。

【0 0 9 0】

次に、以上のようにして造粒したアスピリン顆粒と、賦形剤粉末（この例では、乳糖粉末（局方品）を用いている。）とを混合した。

次に、以上のようにして製造したアスピリン顆粒と、賦形剤粉末との混合物を外部滑沢打錠機 1 1 を用いて、連続打錠した。

尚、この実験例では、連続打錠する際に、実験例 1 と同じ錠剤の製造装置（外部滑沢打錠機） 1 1 の杵 4 4 . . . 、 4 5 . . . 及び臼 4 3 . . . の表面に、滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムを塗布し、ステアリン酸マグネシウムが塗布された杵 4 4 . . . 、 4 5 . . . 及び臼 4 3 . . . を用いて、アスピリン顆粒と、賦形剤粉末との混合物を打錠（圧縮成形）した。

（比較例 1）

アスピリン粉末（局方品）を、結合剤（この例では、ヒドロキシプロピルセルロースを用いている。）を用い、公知の流動層造粒法により、所定の粒径の顆粒物に造粒した。

【0 0 9 1】

次に、以上のようにして造粒したアスピリン顆粒、賦形剤粉末（この例では、

乳糖粉末（局方品）に滑沢剤（この例では、ステアリン酸マグネシウムを用いている。）を所定量添加した後、これらを混合した。

次に、以上のようにして製造したアスピリン顆粒と、賦形剤粉末と、滑沢剤との混合物を従来公知のロータリ型打錠機を用いて、連続打錠した。

（実験例 3）

アスコルビン酸粉末（局方品）を、結合剤（この例では、ヒドロキシプロピルセルロースを用いている。）を用い、公知の流動層造粒法により、所定の粒径の顆粒物に造粒した。

【 0 0 9 2 】

次に、以上のようにして造粒したアスコルビン酸顆粒と、賦形剤粉末（この例では、乳糖粉末（局方品）を用いている。）とを混合した。

次に、以上のようにして製造したアスコルビン顆粒と、賦形剤粉末との混合物を、実験例 1 で用いた錠剤の製造装置（外部滑沢打錠機） 1 1 を用いて、連続打錠した。

【 0 0 9 3 】

尚、この実験例では、連続打錠する際に、外部滑沢打錠機 1 1 の杵 4 4 . . . 、 4 5 . . . 及び臼 4 3 . . . の表面に、滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムを塗布し、ステアリン酸マグネシウムが塗布された杵 4 4 . . . 、 4 5 . . . 及び臼 4 3 . . . を用いて、アスピリン顆粒と、賦形剤粉末との混合物を打錠（圧縮成形）した。

（実験例 4）

アスコルビン酸粉末（局方品）を、結合剤（この例では、ヒドロキシプロピルセルロースを用いている。）を用い、公知の流動層造粒法により、所定の粒径の顆粒物に造粒した。

【 0 0 9 4 】

また、賦形剤（乳糖粉末（局方品）を用いている。）を、結合剤（この例では、ヒドロキシプロピルセルロースを用いている。）を用い、公知の流動層造粒法により、所定の粒径の顆粒物に造粒した。

このとき、アスコルビン酸顆粒の平均粒径及び粒度分布と、賦形剤顆粒の平均

粒径及び粒度分布とが概ね一致するようにした。

【0095】

次に、以上のようにして造粒したアスコルビン酸顆粒と、賦形剤粉末とを混合した。

次に、以上のようにして製造したアスコルビン酸顆粒と、賦形剤粉末との混合物を、実験例1で用いた錠剤の製造装置（外部滑沢打錠機）11を用いて、連続打錠した。

【0096】

尚、この実験例では、連続打錠する際に、外部滑沢打錠機11の杵44・・・、45・・・及び臼43・・・の表面に、滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムを塗布し、ステアリン酸マグネシウムが塗布された杵44・・・、45・・・及び臼43・・・を用いて、アスピリン顆粒と、賦形剤粉末との混合物を打錠（圧縮成形）した。

（比較例2）

アスコルビン酸粉末（局方品）を、結合剤（この例では、ヒドロキシプロピルセルロースを用いている。）を用い、従来公知の流動層造粒法により、所定の粒径の顆粒物に造粒した。

【0097】

次に、以上のようにして造粒したアスコルビン酸顆粒、賦形剤粉末（この例では、乳糖粉末（局方品）に滑沢剤（この例では、ステアリン酸マグネシウムを用いている。）を所定量添加した後、これらを混合した。

次に、以上のようにして製造したアスピリン顆粒と、賦形剤粉末と、滑沢剤との混合物を公知のロータリ型打錠機を用いて、連続打錠した。

（保存試験）

次に、以上のようにして製造された、実施例1～4及び比較例1～2の各錠剤を、40℃で、6カ月保存し、6カ月経過した時点での、主薬（アスピリン又はアスコルビン酸）の含量を測定した。

【0098】

結果を表1に示す。

【0099】

【表1】

試料	主薬含量
実験例1	99.5
実験例2	99.7
比較例1	95.3
実験例3	99.4
実験例4	99.6
比較例2	95.8

【0100】

尚、表1中、主薬含量は、試験開始時に錠剤中に含まれる主薬（アスピリン又はアスコルビン酸）を100とし、6カ月経過時点に於ける主薬（アスピリン又はアスコルビン酸）の含量を重量％で示している。

表1の結果より、実験例1～4の各錠剤は、比較例1～2の各錠剤に比べ、6カ月経過した時点でも主薬が安定に保存されていることが明らかになった。

（着色度試験）

また、以上のようにして製造された、実施例1～4及び比較例1～2の各錠剤を、40℃で、6カ月保存して、6カ月経過した時点での、各錠剤の着色状態を測定した。

【0101】

その結果、実験例1～4の各錠剤は、6カ月経過した時点でも、 ΔE （色差）が、試験開始時に対して、2以下であったのに対し、比較例1～2の各錠剤は、6カ月経過した時点で、 ΔE （色差）が、試験開始時に対して、いずれも、4以

上7以下の範囲にあることが明らかになった。

この結果より、実験例1～4の各錠剤は、長期保存しても、錠剤に色がつかないことが明らかになった。

【0102】

以下、実験例1～4及び比較例1～2とは、滑沢剤の種類を、ステアリン酸カルシウムや、含水ケイ酸アルミニウムナトリウムや、タルクに変える以外は同様にして、上記したような、保存試験と、着色度試験とを行ったが、いずれも、実験例1～4及び比較例1～2と同様の傾向を示すことが判った。

また、実験例1と実験例2について、各々の顆粒を、同じ混合機を用い、同じ条件で同じ時間混合し、混合物中の薬物顆粒の偏析を、目視観察した所、実験例1では、薬物顆粒の偏析が試験終了後まで、観察されたのに対し、実験例2は、混合時間が経過するにつれ、混合物中の薬物顆粒の偏析が消失し、所定時間、混合作業を行うと、自然形成的に、薬物顆粒と賦形剤顆粒とが均一に混合することが明らかになった。

【0103】

また、実験例1と実験例2について、薬物顆粒を着色し、製造された各錠剤中の薬物顆粒の分布を目視観察した所、実験例1では、薬物顆粒が偏在していたのに対し、実験例2では、そのような薬物顆粒の偏在は、観察されなかった。

また、実験例3と実験例4についても、各々の顆粒を、同じ混合機を用い、同じ条件で同じ時間混合し、混合物中の薬物顆粒の偏析を、目視観察した所、実験例3では、薬物顆粒の偏析が試験終了後まで、観察されたのに対し、実験例4は、混合時間が経過するにつれ、混合物中の薬物顆粒の偏析が消失し、所定時間、混合作業を行うと、自然形成的に、薬物顆粒と賦形剤顆粒とが均一に混合することが明らかになった。

【0104】

また、実験例3と実験例4について、薬物顆粒を着色し、製造された各錠剤中の薬物顆粒の分布を目視観察した所、実験例3では、薬物顆粒が偏在していたのに対し、実験例4では、そのような薬物顆粒の偏在は、観察されなかった。

尚、以上の実験例1～4では、アスピリンとアスコルビン酸の場合について説

明したが、本発明で規定する、「滑沢剤と接触すると影響を受ける薬物」は、これらに限定されることはなく、薬物と賦形剤との混合物と、薬物と賦形剤と滑沢剤との混合物とについて、各々、薬物の安定性試験（例えば、苛酷試験、長期保存試験、加速試験等）を行い、試験開始時と所定期間経過後の各々について、着色度試験（例えば、吸光度分析や、色分析等）や、薬物の含量を測定し、試験開始時に比べ、所定期間経過後の薬物の着色度が、薬物と賦形剤と滑沢剤との混合物の方が、薬物と賦形剤との混合物に比べて大きい変化を示すような薬物や、薬物の含量が、所定期間経過後において、試験開始時に比べ、薬物と賦形剤と滑沢剤との混合物の方が、薬物と賦形剤との混合物に比べて、減少しているという変化を示す薬物は、いずれも、本発明にいう、「滑沢剤と接触すると影響を受ける薬物」に含まれる。

【0105】

【発明の効果】

以上、詳細に説明したように、請求項1に記載の錠剤では、錠剤内部に滑沢剤を含んでいないので、錠剤中に含まれる薬物が、滑沢剤に接触しない。これにより、錠剤中に含まれる薬物が、たとえ、滑沢剤に接触すると影響を受ける薬物であっても、錠剤が着色したり、その薬物の力価が低下せず、安定に保たれる。

【0106】

請求項2に記載の錠剤では、官能基を有する化学物質が、錠剤中で、滑沢剤に接触しないので、錠剤中に含まれる、官能基を有する化学物質が、着色したり、その力価が低下せず、安定に保たれる。

請求項3に記載の錠剤では、アスコルビン酸又はアセチルサリチル酸が、錠剤中で、滑沢剤に接触しないので、錠剤中に含まれる、アスコルビン酸又はアセチルサリチル酸が、着色したり、その力価が低下せず、安定に保たれる。

【0107】

請求項4に記載の錠剤では、薬物粉体と賦形剤粉体との混合物ではなく、薬物顆粒と賦形剤顆粒との混合物を圧縮しているので、圧縮成形時に、薬物顆粒及び／又は賦形剤顆粒が変形したり、砕けたりして、内部に加わる機械的な力を分散する。これにより、薬物顆粒には、圧縮成形時の圧力が集中しないので、たとえ

、薬物が、高い圧力を受けると、その物理的、化学的性状が変性するようなものである場合にも、そのような薬物を変性させることなく、錠剤化できる。

【0108】

且つ、この錠剤では、薬物顆粒の粒径と賦形剤顆粒の粒径とが互いに近似しているのもので、これらを混合すると、自然形成的に均一に混合される。

また、圧縮成形する工程、例えば、ロータリ型打錠機の成形材料充填ポイントにおいて、下杵が臼内に所定の位置まで挿入された臼内に、この混合物を充填する際に、混合物中に、薬物顆粒が偏析することがない。

【0109】

これにより、この錠剤は、錠剤中に、薬物顆粒が均一に分散している。

したがって、この錠剤は、分割可能錠としても優れている。

請求項5に記載の錠剤の製造方法を用いれば、成形材料中には滑沢剤を添加する必要がないので、錠剤に含有させる薬物が滑沢剤の影響を受けるようなものである場合、錠剤内部に滑沢剤を含まない錠剤を容易に製造できる。

【0110】

したがって、この錠剤の製造方法では、成形材料中には滑沢剤を添加する必要がないので、錠剤に含有させる薬物が滑沢剤の影響を受けるようなものである場合であっても、保存中に、色がついたり、錠剤中に含まれる薬物の力価が低下することのない、錠剤を容易に製造できる。

請求項6に記載の錠剤の製造方法を用いれば、重力との関係で、余分な滑沢剤粉末が堆積し易い、下杵の上面には、正圧の空気脈波に分散した滑沢剤粉末を、一気に吹き付けるようにし、下杵の上面を滑沢剤粉末に曝す時間を短時間にし、且つ、下杵の上面に、重力の関係で余分に堆積している滑沢剤粉末を、下杵の上面から吹き飛ばしているのもので、下杵の上面に、滑沢剤粉末が概ね均一に吸着した状態になる。

【0111】

且つ、下杵の上面より吹き飛ばされた滑沢剤粉末の一部は、下杵が所定の位置まで挿入された臼の側周面に付着することになるため、下杵の上面に比べて、滑沢剤が吸着し難い位置関係にある、臼の周側面に、下杵の上面と、概ね等しい滑

沢剤粉末が、概ね均一に、吸着する。

且つ、重力の関係で、滑沢剤が付着し難い上杵の上面には、上杵の下面の周辺に、上杵の下面に対して、概ね垂直方向に、上方に向かう気流を発生させている。

【0112】

これにより、正圧の空気脈動波気流中に分散された滑沢剤粉末は、上杵の下面方向に、下方より上方に向かう気流に乗って、上杵の下に、順次、衝突して、吸着する。

更に、この錠剤の製造方法では、上杵の下面を、下杵の上面に比べて、滑沢剤粉末に、長い時間、曝すようにしているので、この時間を調整することで、上杵の下面へも、下杵の上面や臼の周側面と、概ね等しい量の滑沢剤粉末を、概ね均一に、吸着させることができる。

【0113】

このように、この錠剤の製造方法では、上杵の下面、下杵の上面、及び、臼の周側面に、概ね等しい量の滑沢剤を、概ね均一に、吸着させることができるので、成形材料中に、滑沢剤を添加しなくても、圧縮成形時に、成形材料が、杵や臼に付着することがない。この結果、打錠工程において、打錠機の杵や臼にギシツキが更に生ぜず、製造される錠剤に、スティッキングや、ラミネーティングや、キャッピング等の打錠障害が更に生じないため、成形材料の連続打錠が、より完全な形で可能になり、高い生産効率で、錠剤内部に、滑沢剤を含まない、錠剤を製造できる。

【0114】

従って、この錠剤の製造方法を用いれば、更に容易に、且つ、高い生産効率で、錠剤内部に滑沢剤を含まない錠剤を製造できるので、錠剤中に含有させる薬物が、たとえ、滑沢剤と接触すると影響を受ける薬物であっても、保存中に、色がついたり、錠剤中に含まれる薬物の力価が低下することがない、錠剤を製造できる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明に係る錠剤を模式的に示す断面図である。

【図 2】

本発明に係る錠剤を製造するのに好適な、錠剤の製造装置を概略的に示す全体構成図である。

【図 3】

高圧脈動空気発生手段の構成を概略的に説明する説明図である。

【図 4】

乾式粉体噴霧装置の構成を概略的に説明する説明図である。

【図 5】

滑沢剤切出装置の動作原理を概略的に説明する説明図である。

【図 6】

滑沢剤噴霧装置の構成を概略的に示す平面図である。

【符号の説明】

- 1 錠剤
- 2 薬物（薬物顆粒）
- 3 賦形剤（賦形剤顆粒）
- 4 滑沢剤（滑沢剤粒子）
- 1 1 錠剤の製造装置
- 2 1 高圧脈動空気発生手段
- 2 1 b 高圧脈動空気発生手段の高圧脈動空気波の排出口
- 2 2 空気源
- 2 3 脈動空気発生手段
- 2 4 ガイドレール手段
- 2 4 a 上レール手段
- 2 4 b 下レール手段
- 2 5 弁体
- 2 6 軸体
- 2 7 回転ローラ
- 3 1 乾式粉体噴霧装置

- 3 2 滑沢剤貯留槽
 - 3 2 b 滑沢剤貯留槽の排出口
 - 3 3 滑沢剤切出装置
 - 3 4 弾性体膜
 - 3 4 s スリット
 - 3 5 容器
 - 3 5 a 空気導入口
 - 4 1 ロータリ型打錠機
-
- 4 2 回転テーブル
 - 4 3 臼
 - 4 4 上杵
 - 4 5 下杵
 - 5 1 滑沢剤噴霧装置
 - 5 1 a 滑沢剤導入口
 - 5 1 b 排出口
 - 5 1 h 貫通孔
 - 5 1 s スリット部
 - e s スリット部の一端
 - e e スリット部の他端
 - 5 2 上杵収容部
 - 6 1 空気輸送管
 - 6 2 滑沢剤供給管
 - 7 1 気流発生用空気吸引手段
 - 7 1 a 気流発生用空気吸引手段の吸引口
 - 8 1 滑沢剤吸引手段
 - 8 1 a 滑沢剤吸引手段の吸引口
-

9 1 演算器

L 滑沢剤粉末

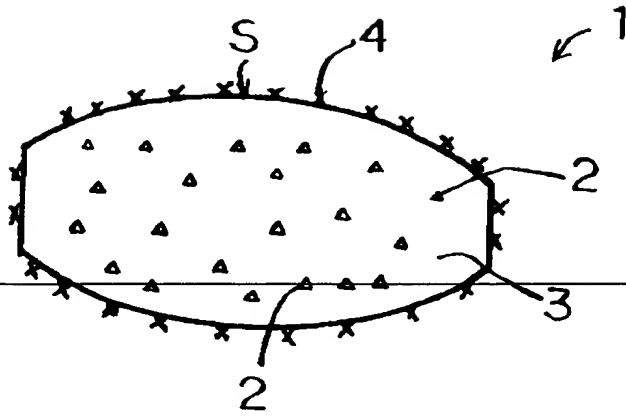
R 空気室

T 管部

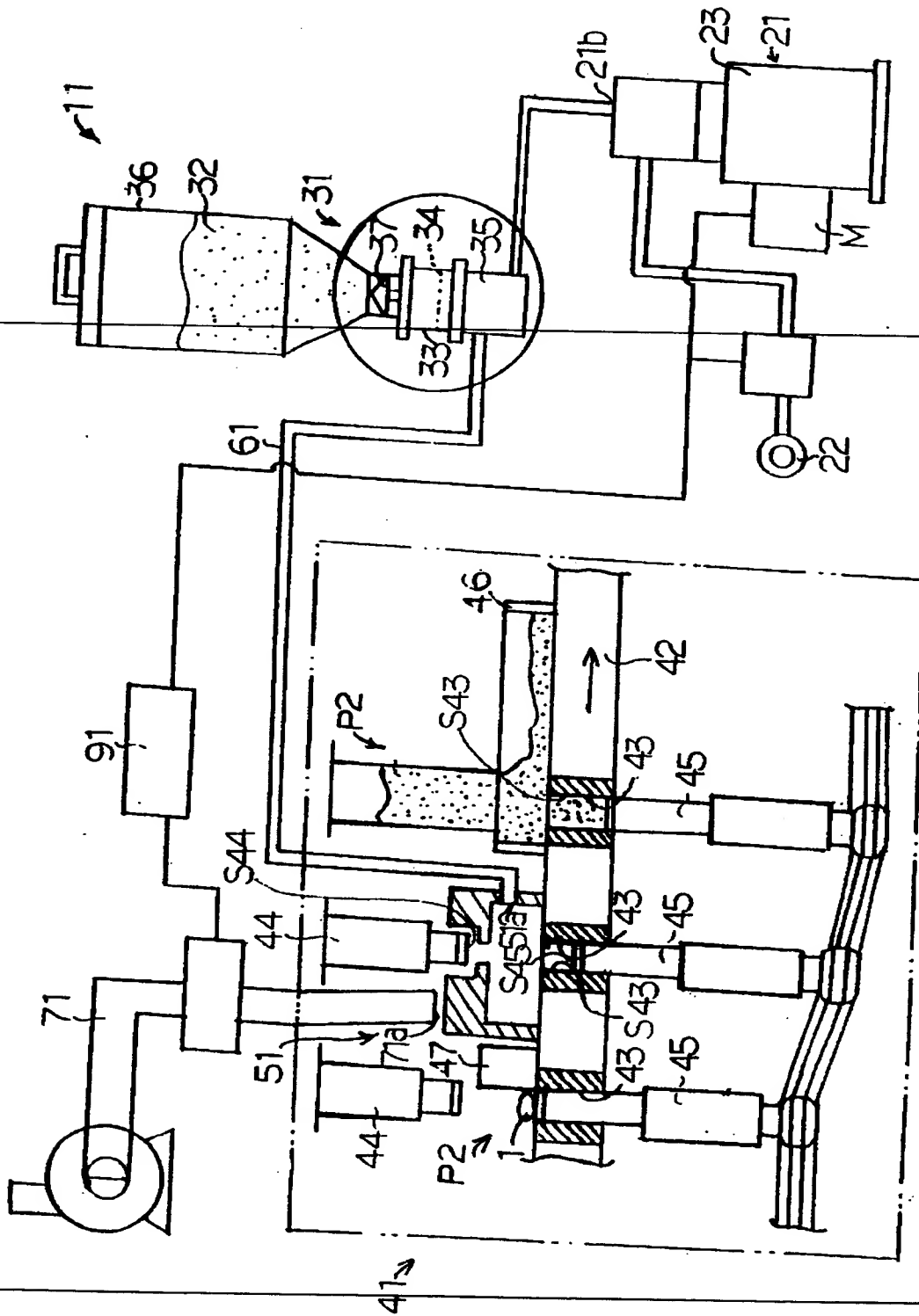
v 溝

【書類名】 図面

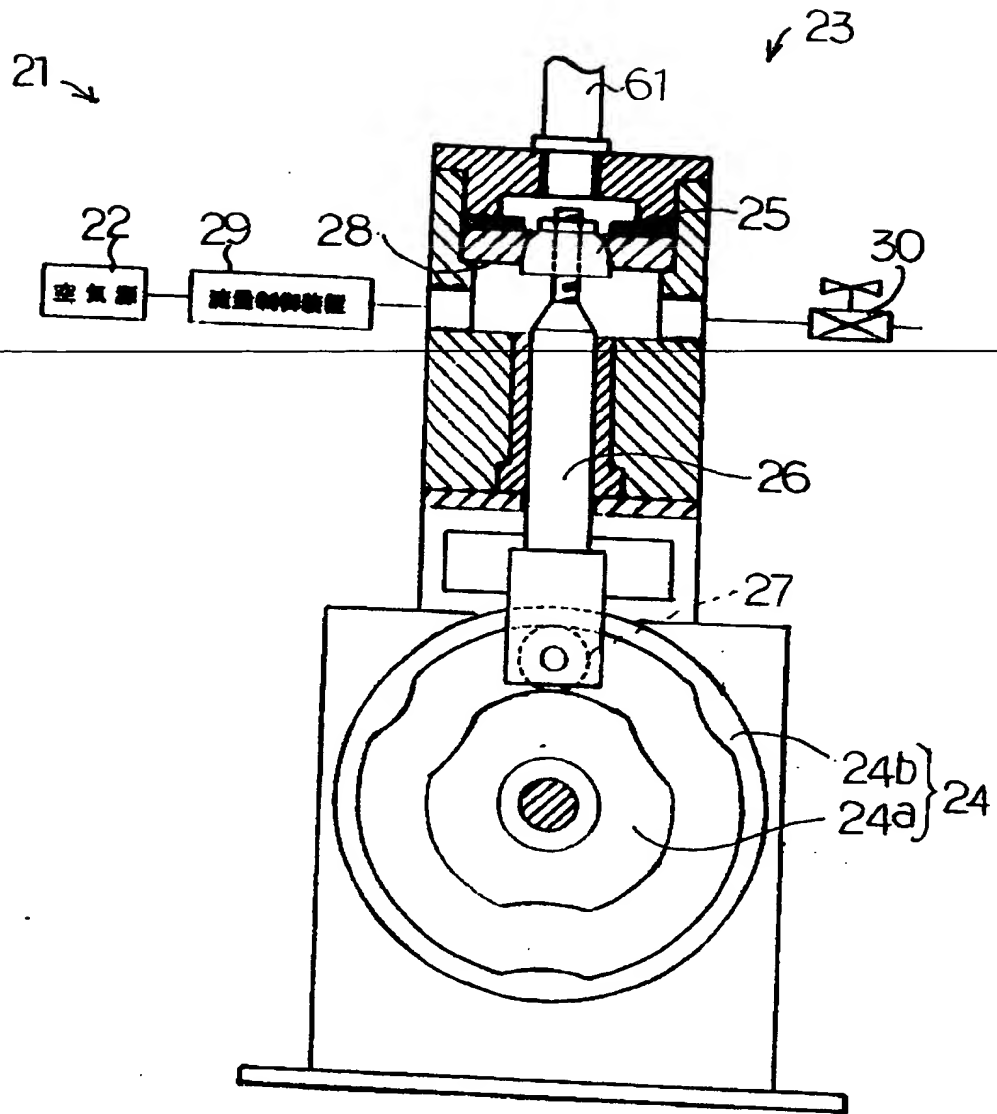
【図 1】



【図 2】

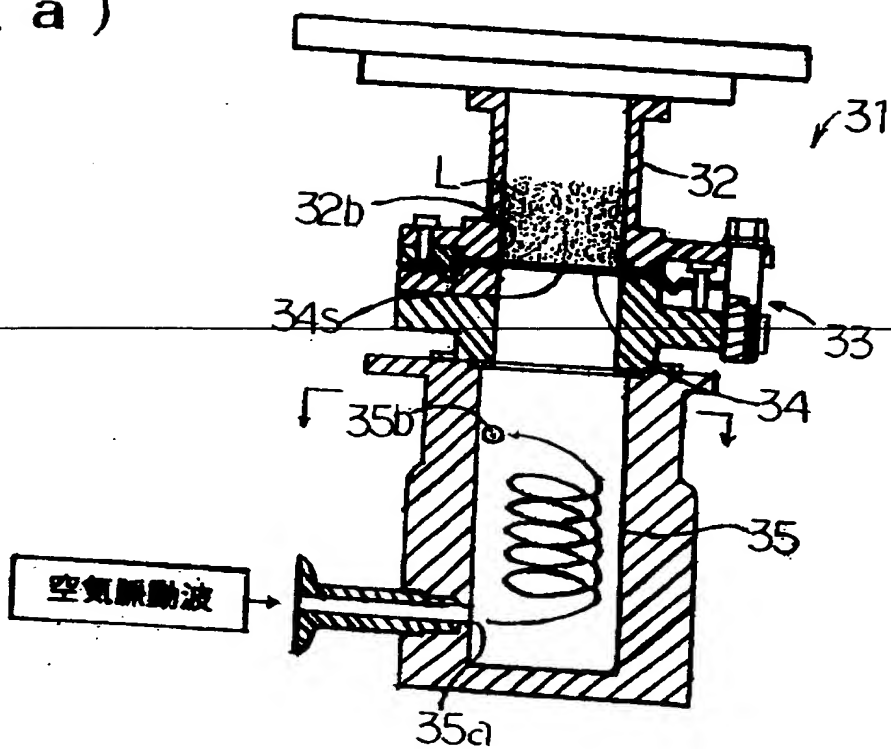


【図3】

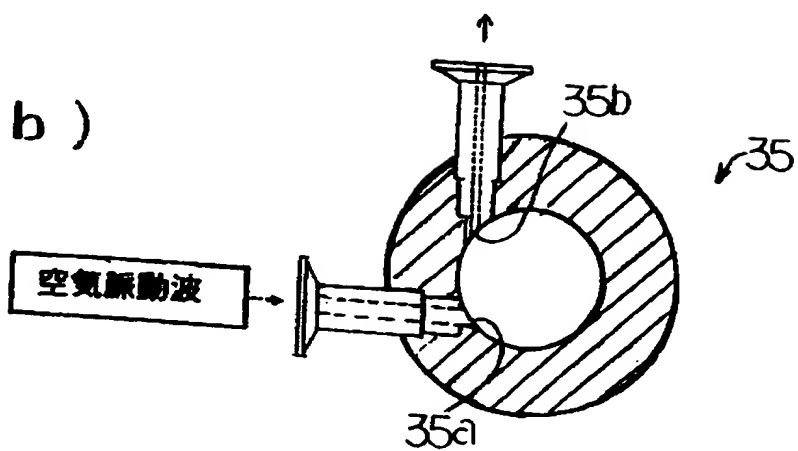


【図 4】

(a)

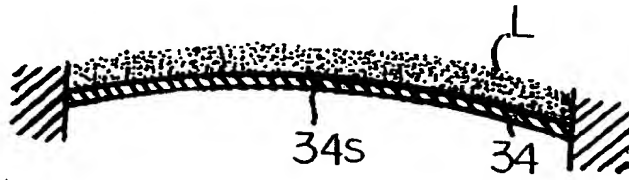


(b)

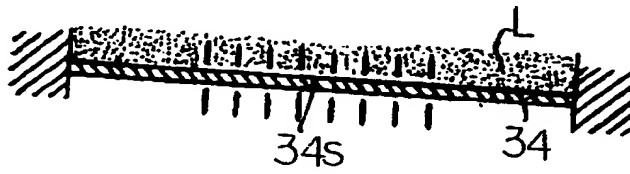


【図 5】

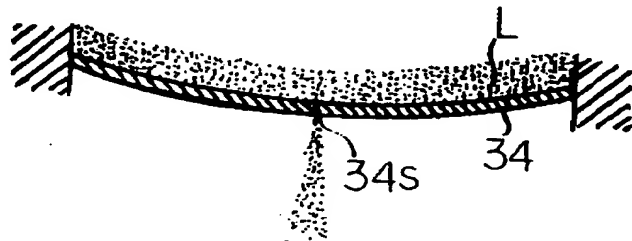
(a)



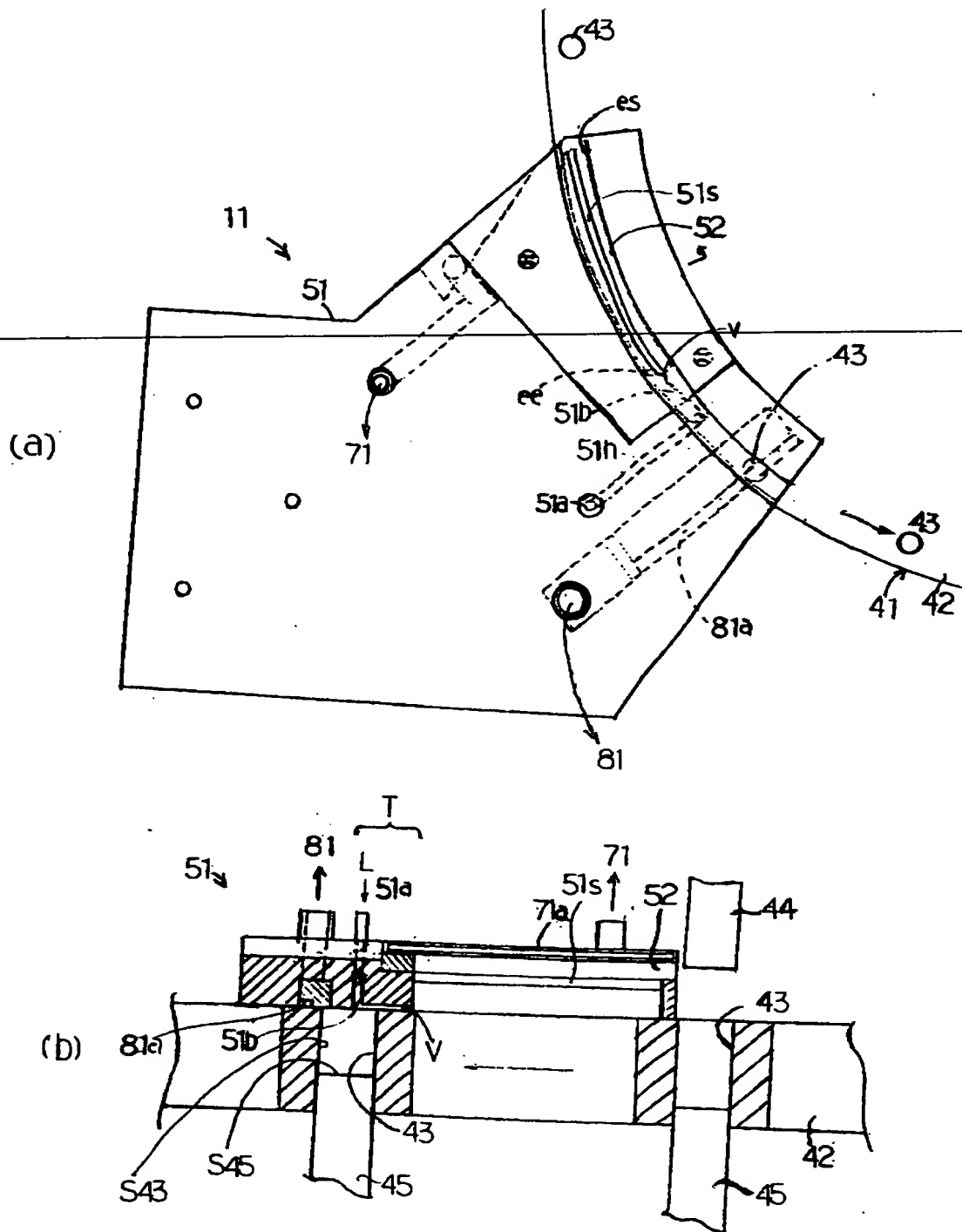
(b)



(c)



【図6】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】薬物が、滑沢剤に接触すると、着色したり、分解等により、その力価が低下するような場合に、そのような薬物が、滑沢剤の影響を受けることなく、安定に保たれる錠剤を提供する。

【解決手段】錠剤 1 の内部に、滑沢剤 4 . . . を含まず、錠剤 1 の内部構造が、薬物 2 . . . と、賦形剤 3 . . . との混合物が圧縮されたもので構成されており、且つ、錠剤 1 の表面 S に、滑沢剤 4 . . . が存在する。

【選択図】図 1

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000001029
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町1丁目6番1号
【氏名又は名称】 協和醗酵工業株式会社

【代理人】 申請人

【識別番号】 100087664

【住所又は居所】 兵庫県宝塚市栄町2丁目2番1号 ソリオ3 2階
協明国際特許事務所

【氏名又は名称】 中井 宏行

出願人履歴情報

識別番号 [000001029]

1. 変更年月日 1990年 8月 6日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都千代田区大手町1丁目6番1号

氏 名 協和醗酵工業株式会社

THIS PAGE BLANK (USPTO)